

# 槐果碱氢溴酸盐的抗心律失常作用

赵子彦\* 李英衡 林兆英 (第三军医大学药理教研室, 重庆 630038)

**提要** 槐果碱氢溴酸盐(Sop)具有对抗  $\text{CaCl}_2$  诱发小鼠室性心律失常; 乌头碱诱发大鼠; 哇巴因诱发兔和冠脉阻塞-再灌注诱发犬心律失常的作用, Sop 不能对抗  $\text{CaCl}_2$ -ACh 诱发小鼠房颤(扑); 也不能对抗氯仿-肾上腺素诱发兔心律失常和哇巴因诱发离体兔心律失常。Sop 不能明显改变小鼠心肌 cAMP 含量。认为 Sop 可能主要是对抗室性心律失常, 其作用与心脏的  $\beta$ -受体无关, 可能是通过心脏的直接作用及通过神经系统对心脏的间接作用。

**关键词** 槐果碱; 戊脉安; 利多卡因; 奎尼丁; 抗心律失常; 心肌 cAMP

槐果碱(sophocarpine)是从豆科槐属植物苦甘草(*Sophora alopecuroides* L)中提取出来的一种生物碱。在化学结构上与苦参碱(sophocarpidine)相似。苦参制剂及其总碱经实验研究及临床使用证明具有抗心律失常作用<sup>(1)</sup>。因而, 我们研究了槐果碱的抗心律失常作用。

## 材 料

Sop 由上海南昌制药厂供给。所用其他药品均为市售。cAMP 测定箱由中国医科院放射医学研究所出品。用 SJ-41 型多道生理记录仪进行实验观察及记录 ECG。

## 方 法 与 结 果

### 对 $\text{CaCl}_2$ 诱发小鼠室性心律失常的影响

♂性小鼠, 体重  $26.9 \pm \text{SD } 1.5 \text{ g}$ , 戊巴比妥钠麻醉。用药组分别由尾 iv Sop、戊脉安及利多卡因(剂量见表1), 对照组给予等量生理盐水( $10 \text{ ml/kg}$ )。用药后 5 min 时尾 iv  $\text{CaCl}_2$   $120 \text{ mg/kg}$ , 5 s 注完。以出现室性心动过速和/或心室纤颤为阳性指标, 用药后完全不出现为有效。结果与对照组比较(见表1)。

Tab 1. Effects of iv sophocarpine, verapamil and lidocaine on  $\text{CaCl}_2$ -induced ventricular arrhythmia in mice. \* 4/5 of  $\text{LD}_{50}$ , \*\*  $\text{LD}_{50}$ .

Drug	Dose (mg/kg)	Number of mice Tested	Arrhythmia	P value
Sophocarpine	0	10	9	
	27	10	8	$>0.5$
	34	10	7	$>0.5$
	42*	10	3	$<0.025$
Verapamil	0	11	10	
	1.4	10	8	$>0.5$
	1.5	10	5	$>0.1$
	1.7**	11	4	$<0.05$
Lidocaine	0	10	9	
	6.1	10	8	$>0.5$
	9.6	10	5	$>0.1$
	15**	10	3	$<0.025$

Sop、戊脉安及利多卡因均具有对抗  $\text{CaCl}_2$  诱发小鼠室性心律失常的作用。

**对  $\text{CaCl}_2$ -ACh 混合液诱发小鼠房颤(扑)的影响** 小鼠体重  $25.0 \pm 2.4 \text{ g}$ , ♀♂兼用, 戊巴比妥钠麻醉。用药组分别由尾 iv Sop、奎尼丁及利多卡因(剂量见表2)。用药后 5 min 时尾 iv  $\text{CaCl}_2$ -ACh 混合液  $10 \text{ ml/kg}$  ( $\text{CaCl}_2$   $6 \text{ mg} + \text{ACh } 25 \mu\text{g/ml}$ ), 5 s 注完。以心电图出现 f 或 F 波为房颤或房扑的阳性指标, 用药后完全不出现为有效。结果与对照组比较(见表2)。

Sop 和利多卡因无明显对抗  $\text{CaCl}_2$ -ACh 混合液诱发小鼠房颤(扑)的作用, 而奎尼丁则具有明显的对抗作用。

**对乌头碱诱发大鼠心律失常的影响** ♂性大鼠, 体重  $395 \pm 48 \text{ g}$ , 戊巴比妥钠麻醉。尾 iv 给药( $2 \text{ ml/kg}$ )。用药后 5 min 时尾 iv 乌头

Tab 2. Effects of iv sophocarpine, quinidine and lidocaine on  $\text{CaCl}_2$ -ACh-induced atrial fibrillation (flutter) in mice. \*  $\text{LD}_{50}$ , \*\* 7/10 of  $\text{LD}_{50}$ .

Drug	Dose (mg/kg)	Number of mice Tested	Arrhythmia	P value
Sophocarpine	0	10	10	
	27	5	4	$>0.5$
	34	5	4	$>0.5$
	42	5	4	$>0.5$
	53*	10	8	$>0.25$
Quinidine	0	10	9	
	15	10	7	$>0.5$
	21	10	6	$>0.1$
	30	10	2	$<0.01$
	43**	10	1	$<0.005$
Lidocaine	0	10	9	
	10	10	8	$>0.5$
	12	10	8	$>0.5$
	15	10	8	$>0.5$

碱  $20 \mu\text{g/kg}$ , 5 s 注完。分别记录心律失常的持续时间。对照组 7 鼠都出现心律失常, 平均持续  $24 \pm 5 \text{ min}$ , Sop 组 7 鼠中有 5 鼠出现心律失常, 平均持续  $12 \pm 12 \text{ min}$  ( $P < 0.05$ )。表明 Sop 能对抗乌头碱诱发大鼠心律失常的作用。

**对冠脉阻塞-再灌流诱发犬心律失常的影响** ♂ 性犬体重  $10.9 \pm 1.9 \text{ kg}$ , 用戊巴比妥钠麻醉。气管插管, 人工呼吸, 股 V 插管给药及输液。采用改良的 Stewart's 方法<sup>(2)</sup>进行冠脉左前降支阻塞-再灌流。分离左前降支上 1/3 处, 用小号动脉夹钳夹, 肉眼可见缺血心肌颜色变紫, 搏动减弱, ECG S-T 段迅速抬高呈“单向曲线”, 阻塞后 1 h 松去动脉夹进行缺血区心肌再灌流, 缺血心肌颜色恢复正常和 ECG S-T 段恢复, T 波逐渐倒置加深。在冠脉阻塞前 10 min iv 冲击量 Sop ( $10 \text{ mg/kg}$ ), 而后再 iv  $0.1 \text{ mg/kg/min}$ , 直至实验结束。对照组给予等量生理盐水。以犬出现心室纤颤为阳性指标,

Sop 组以再灌流后 2 h 内不出现室颤为有效。对照组 7 犬有 6 犬出现室颤(阻塞期及再灌流期分别 3 犬), Sop 组 7 犬仅 1 犬在再灌流期出现室颤 ( $P < 0.05$ ), 表明 Sop 具有对抗冠脉阻塞-再灌流诱发犬心室纤颤的作用。

**对哇巴因诱发兔心律失常的影响** 家兔重  $1.7 \pm 0.3 \text{ kg}$ , ♀ ♂ 兼用。用戊巴比妥钠麻醉。耳缘 iv Sop ( $16 \text{ mg/kg}$ ), 对照组给予等量生理盐水。用药后 1 min 开始 iv 哇巴因, 首剂  $50 \mu\text{g/kg}$ , 30 s 注完, 观察 90 s; 随后每 2 min iv 一次 ( $10 \mu\text{g/kg}$ ) 直至出现心脏停搏。以出现第一个早搏及心脏停搏时所用哇巴因剂量为指标, 计算所需哇巴因的平均用量。对照组 9 兔出现早搏及心脏停搏的哇巴因用量分别为  $93 \pm 16$  和  $160 \pm 20 \mu\text{g/kg}$ ; Sop 组 9 兔分别为  $110 \pm 10 \mu\text{g/kg}$  ( $P < 0.05$ ) 和  $203 \pm 24 \mu\text{g/kg}$  ( $P < 0.01$ )。表明 Sop 能对抗哇巴因诱发的兔心律失常。

**对哇巴因诱发离体兔心心律失常的影响** 雌性家兔体重  $1.3 \pm 0.1 \text{ kg}$ , 击昏后迅速开胸取出心脏, Langendorff 离体心脏灌流。恒压心脏灌流装置维持 50 mm Hg 灌流压, 恒温  $37^\circ\text{C}$ , pH 7.4, 通纯  $\text{O}_2$ , 用改良低钾乐氏液(增加心脏产生心律失常的敏感性)<sup>(3)</sup>。稳定 10 min 后, 用药组加入 Sop 连续灌流(剂量见表 3)。用药后 5 min 开始恒速注入哇巴因 ( $10 \mu\text{g/min}$ ) 进行心脏灌流, 直至心脏停搏。通过 Ag-AgCl 无极化电极联接心脏记录 ECG<sup>(3)</sup>。以出现心律失常及心脏停搏时所需哇巴因剂量为指标, 分别计算哇巴因的需用量。结果见表 3。

Sop 无明显对抗哇巴因诱发离体兔心律失常的作用。

**对氟仿-肾上腺素诱发兔心律失常的影响** 兔重  $2.0 \pm 0.2 \text{ kg}$ , ♀ ♂ 兼用。在 1% 普鲁卡因局麻下切开气管进行人工呼吸并吸入氟仿麻醉。同时 iv 筒箭毒碱  $0.2 \text{ mg/kg}$ , 保证均匀呼吸。麻醉后 5 min 按文献<sup>(4)</sup> iv 肾上腺素 3, 10, 30, 100, ...  $\mu\text{g/kg}$ , 直至心律失常, 累积此剂量作为用药前肾上腺素诱发心律失常的自身对

Tab 3. Effect of sophocarpine on ouabain-induced arrhythmia in isolated rabbit hearts. 5 hearts/group; All  $P > 0.2$

Sophocarpine (mg/heart)	Ouabain dose ( $\mu\text{g}/\text{heart}$ ) $\bar{x} \pm \text{SD}$	
	Onset	Arrest
0	48 $\pm$ 16	151 $\pm$ 48
2	47 $\pm$ 7	142 $\pm$ 52
4	56 $\pm$ 43	186 $\pm$ 44
8	56 $\pm$ 16	150 $\pm$ 60

照。间隔 15 min 待心律完全恢复正常后,耳缘 iv 给药(剂量见表 4), 对照组给予等量生理盐水。用药后 5 min 再重复 iv 上述肾上腺素剂量至心律失常。比较用药前后诱发心律失常所需肾上腺素的剂量。结果见表 4。

Sop 无明显对抗氯仿-肾上腺素诱发兔的心律失常。

**对小鼠心肌 cAMP 含量的影响** 小鼠体重  $23.4 \pm 1.6 \text{ g}$ , 雌雄各半, 尾 iv ( $10 \text{ ml}/\text{kg}$ ), 分别给予生理盐水、Sop 和异丙肾上腺素(剂量见表 5)。分别在用药后 2 及 5 min 时断头放血, 迅速取出心脏。速冻、称重、匀浆及分离提取, 按竞争性蛋白结合法测定心肌 cAMP 含量<sup>(5)</sup>。结果见表 5。

Sop 抗心律失常的有效剂量  $40 \text{ mg}/\text{kg}$  对小鼠心肌 cAMP 含量无明显影响, 而异丙肾上腺素用药后 2 min 可见小鼠心肌 cAMP 含量明显升高, 但用药后 5 min 时则未见心肌 cAMP 含量明显变化。

Tab 4. Effects of iv sophocarpine on chloroform-epinephrine-induced arrhythmia in rabbits.  $\cdot \text{LD}_1$ ; All  $P > 0.1$

Sophocarpine (mg/kg)	Rabbits	Epinephrine dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) $\bar{x} \pm \text{SD}$	
		Before drug	After drug
0	5	6 $\pm$ 4	3 $\pm$ 0
12.8	5	6 $\pm$ 4	10 $\pm$ 12
16	5	10 $\pm$ 0	9 $\pm$ 3
20*	3	10 $\pm$ 0	5 $\pm$ 4

Tab 5. Effects of iv sophocarpine  $40 \text{ mg}/\text{kg}$  and isoprenaline  $0.2 \text{ mg}/\text{kg}$  on cAMP contents in mice hearts ( $\text{pmol}/\text{g}$  wet wt).

Time	Drug	Mice	cAMP ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ )	P value
2 min	Saline	10	69 $\pm$ 15	
	Sophocarpine	9	76 $\pm$ 18	$> 0.2$
	Isoprenaline	10	100 $\pm$ 22	$< 0.005$
5 min	Saline	9	62 $\pm$ 20	
	Sophocarpine	10	55 $\pm$ 12	$> 0.2$
	Isoprenaline	10	52 $\pm$ 8	$> 0.1$

## 讨 论

Sop 能够对抗  $\text{CaCl}_2$  诱发小鼠室性心律失常、乌头碱诱发大鼠心律失常、哇巴因诱发兔心律失常及冠脉阻塞-再灌注诱发犬心律失常的作用, 表明 Sop 具有一定对抗动物实验性心律失常的作用。Sop 不能对抗  $\text{CaCl}_2$ -ACh 混合液诱发的小鼠房颤(扑), 提示其作用可能主要是对抗室性心律失常。

目前认为, 心肌内 cAMP 积聚是产生缺血性心律失常及肾上腺素诱发心律失常的重要因素<sup>(9,7)</sup>。Sop 不能对抗氯仿-肾上腺素诱发的兔心律失常, 并且对小鼠心肌 cAMP 含量也无明显影响, 提示其作用可能与心脏的  $\beta$ -受体无关。

实验资料表明, 洋地黄类诱发心律失常在整体动物主要是通过交感神经系统的作用<sup>(8)</sup>。Sop 对哇巴因诱发兔(整体)心律失常有效, 但在离体兔心则无效, 以及 Sop 能对抗的  $\text{CaCl}_2$  和冠脉阻塞-再灌注心律失常模型中都有交感神经系统的重要作用<sup>(9,10)</sup>, 因而提示 Sop 可能通过神经系统(降低交感神经冲动的发放)间接作用于心脏产生抗心律失常的作用。

一般认为, 乌头碱诱发心律失常主要是对心肌的直接作用<sup>(11)</sup>, 此外  $\text{CaCl}_2$  和冠脉阻塞-再灌注心律失常模型中也包含有对心脏的直接作用<sup>(7,12)</sup>。Sop 能对抗乌头碱诱发的大鼠心律失常及其他心律失常模型, 提示 Sop 也具有对

心脏的一定直接作用。

**致谢** 姚丹帆指导 cAMP 测定, 周承明介绍 O<sub>2</sub> 恒压心脏灌流装置, 郭延民协助部分实验操作。

## 参 考 文 献

- 1 查 力、钱家庆、吕富华. 中国药理学报 1981 年 3 月; 2 (1): 26
- 2 Stewart JR, Burmeister WE; Burmeister J, Lucchesi BR. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980 Jan/Feb; 2 (1): 77
- 3 Lucchesi BR, Hardman HF. *J Pharmacol Exp Ther* 1961 Jun; 132 (3): 372
- 4 Petersen EN. *Acta Pharmacol Toxicol* (Copenh) 1978 May; 42 (5): 388
- 5 Gilman AG. *Proc Natl Acad Sci USA* 1970 Sep; 67 (1): 305

- 6 Opie LH, Lubbe WF. Cyclic AMP and arrhythmia. In: Katz AM, ed. *Perspectives in cardiovascular research*, vol 3. 1st ed. NY: Raven Press, 1979: 201-212
- 7 Opie LH, Nathan D, Lubbe WF. *Am J Cardiol* 1979 Jan; 43 (1): 131
- 8 Gillis RA, Quest JA. *Pharmacol Rev* 1979 Mar; 31 (1): 19
- 9 Malinow MR, Batle FF, Malamud B. *Circ Res* 1953 Nov; 1 (6): 554
- 10 Lown B, Verrier RL. Neural factors and sudden death. In: Katz AM, ed. *Perspectives in cardiovascular research*, vol 2. 1st ed. NY: Raven press, 1978: 87-98
- 11 Tanz RD. *J Pharmacol Exp Ther* 1974 Nov; 191 (2): 232
- 12 Lynch JJ, Rahwan RG, Witiak DT. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981 Jan/Feb; 3 (1): 49

*Acta Pharmacologica Sinica* 1983 Sep; 4 (3): 173-176

## ANTI-ARRHYTHMIC EFFECT OF SOPHOCARPINE HYDROBROMIDE

ZHAO Zi-yan, LI Ying-qu, LIN Zhao-ying

(Department of Pharmacology, Third Army Medical College, Chong-qing 630038)

**ABSTRACT** Sophocarpine hydrobromide showed effects against CaCl<sub>2</sub>-induced ventricular arrhythmia in mice, aconitine-induced arrhythmia in rats, ouabain-induced arrhythmia in rabbits, and coronary artery occlusion and reperfusion-induced arrhythmia in dogs. Sophocarpine failed to show antiarrhythmic effects against CaCl<sub>2</sub>-ACh-induced atrial fibrillation (flutter) in mice, chloroform-epinephrine- and ouabain-induced arrhythmias in rabbits and

isolated rabbit hearts. It had negligible effect on myocardial cAMP content in mice. Thus, sophocarpine is a drug for treating ventricular arrhythmia. Its effect had no close link with myocardial  $\beta$ -receptors. It had effects on myocardium and on nervous system to regulate rhythm of the heart.

**KEY WORDS** sophocarpine; iproveratril; lidocaine; quinidine; anti-arrhythmia; cAMP